

Untersuchungen
zur Dosisabhängigkeit
der Aktivitätssteigerung
einiger Serumenzyme
bei cholecystektomierten und
nichtcholecystektomierten
Frauen nach
intravenöser Gabe
des Kontrastmittels Bilivistan®

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von Lieselotte Krüger aus Bernburg/Saale
Berlin 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Untersuchungen
zur Dosisabhängigkeit
der Aktivitätssteigerung
einiger Serumenzyme
bei cholecystektomierten und
nichtcholecystektomierten
Frauen nach
intravenöser Gabe
des Kontrastmittels Bilivistan®

Inaugural - Dissertation zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von Lieselotte Krüger aus Bernburg/Saale
Berlin 1972

Referent : Prof. Dr. G. Laudahn

Korreferent: Prof. Dr. H. J. Dulce



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität

Promoviert am: 28.8.1972

1.	Einleitung.....	1
1.1	Fragestellung.....	2
2.	Material und Methodik.....	3
2.1	Krankengut.....	3
2.2	Versuchsdurchführung und klinisch-chemische Untersuchungen.....	7
2.2.1	Aktivität der Serum - GOT.....	7
2.2.2	Aktivität der Serum - GPT.....	8
2.2.3	Aktivität der Serum - GLDH.....	9
2.2.4	Gesamtbilirubinspiegel im Serum.....	10
2.3	Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse.....	12
3.	Ergebnisse.....	13
4.	Diskussion.....	21
5.	Zusammenfassung.....	30
6.	Literaturverzeichnis.....	32

Verwendete Abkürzungen

GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
KGS	α - Ketoglutarat
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid (reduziert)

1. Einleitung

Kontrastmittel zur Darstellung von Gallenblase und Gallengängen, die oral, durch i.v.-Injektionen oder -Infusionen zugeführt werden, führen nicht selten zu Nebenwirkungen verschiedenster Art (9,10,11,14,17, 27,30,32).

Kurzfristige Aktivitätsanstiege verschiedener Serumenzyme, wie sie in der Literatur (1,7,8,11,26,40) nach der Gabe von Cholegraphica beschrieben wurden, könnten als Hinweis auf eine Leberzellschädigung und damit als organspezifische Nebenwirkung dieser Verbindungen gedeutet werden.

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen nach Infusion von Gallenkontrastmitteln vor, aus denen auf eine Dosisabhängigkeit dieser Befunde geschlossen werden kann. Es fehlen aber vergleichende klinisch-chemische Untersuchungen bei cholecystektomierten Patienten und solchen mit noch vorhandener Gallenblase.

Eigene orientierende klinische Beobachtungen schienen darauf hinzuweisen, daß cholecystektomierte Patienten mit einem deutlicheren Aktivitätsanstieg von Serumenzymen reagieren als nichtcholecystektomierte.

Diesem Problem soll in dieser Arbeit nachgegangen werden. Als Kontrastmittel wurde das Bilivistan^R verwendet. Dieses häufig verwendete Kontrastmittel zur Cholecystangiographie enthält ein Gemisch des Natrium- und N-Methylglucaminsalzes (2:3) der Jorglycaminsäure in wässriger Lösung. Nach intravenöser Injektion wird es zu 95 % an Plasmaeweiß gebunden transportiert; es wird nicht abgebaut, sondern unverändert über Galle und Harn ausgeschieden. Da

Bilivistan im Verdauungstrakt kaum resorbiert wird, unterliegt es auch keinem nennenswerten entero-hepatischen Kreislauf. Seine Verwendung schien aus diesen Gründen zweckmäßig.

Für die Arbeit ergibt sich im einzelnen folgende Fragestellung:

- 1.1. Kommt es nach Injektion von Bilivistan in der empfohlenen Dosis (20 ml) zu einem meßbaren Anstieg von Serumenzymaktivitäten sowie des Bilirubinspiegels?
- 1.2. Treten bei Anwendung der doppelten Dosis Änderungen dieser Meßgrößen auf, läßt sich also eine Dosisabhängigkeit nachweisen?
- 1.3. Bestehen Unterschiede zwischen cholecystektomierten und nichtcholecystektomierten Patienten in den untersuchten Meßgrößen?

2. Material und Methodik

2.1 Krankengut:

Aus äußeren Gründen und um zunächst mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede auszuschalten, wurden die Untersuchungen ausschließlich an weiblichen Patienten durchgeführt, bei denen eine Indikation zur Cholangio- und Cholecystographie bestand. In dem Gesamtkollektiv von 74 Probanden befanden sich 54 cholecystektomierte und 20 nichtcholecystektomierte Frauen. Die Patientinnen erhielten entweder die einfache oder die doppelte Menge des Kontrastmittels innerhalb von 5 Minuten intravenös injiziert.

Die Anlage des Versuchs führte dabei zu folgenden 3 Gruppen.

Gruppe A: 27 cholecystektomierte Pat.: einfache Dosis
Bilivistan (20 ml)

Gruppe B: 27 cholecystektomierte Pat.: doppelte Dosis
Bilivistan (40 ml)

Gruppe C: 20 Patientinnen mit vorhandener Gallenblase:
doppelte Dosis Bilivistan (40 ml).

In den Tabellen 1 - 3 wurde eine Übersicht über die einzelnen Fälle in den 3 genannten Gruppen gegeben.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Cholecystektomie vor Jahren
1.	L.,M.	73	Cholelithiasis	19
2.	P.,G.	45	chronische Cholecystitis	3
3.	S.,H.	52	Cholelithiasis	3 Monate
4.	P.,E.	71	Cholelithiasis	10
5.	S.,M.	64	Cholelithiasis	18
6.	M.,I.	55	Gallenblasenempyem, Cholelithiasis	3 Monate
7.	B.,L.	56	Cholelithiasis	3
8.	J.,B.	87	Cholelithiasis	11
9.	N.,H.	56	Gallenblasenempyem, Cholelithiasis	4 Monate
10.	G.,C.	61	Cholelithiasis	3
11.	S.,H.	48	Cholelithiasis	21
12.	W.,E.	77	Cholelithiasis	21
13.	C.,P.	65	Cholelithiasis	26
14.	P.,F.	70	Cholelithiasis	32
15.	S.,G.	68	Cholelithiasis	16
16.	R.,E.	48	Cholelithiasis	5
17.	S.,I.	58	Cholelithiasis	1
18.	F.,E.	80	Cholelithiasis	5
19.	B.,M.	71	Cholelithiasis	39
20.	K.,M.	65	Cholelithiasis, Choledocholithiasis	7 Monate
21.	W.,G.	53	Cholelithiasis	8
22.	L.,A.	74	Cholelithiasis	1
23.	I.,L.	82	Cholelithiasis	12
24.	R.,E.	44	Cholelithiasis	9
25.	C.,E.	83	Cholelithiasis	40
26.	L.,I.	72	Cholelithiasis	40
27.	K.,L.	77	Cholelithiasis	18

Tabelle 1 Übersicht über die 27 cholecystektomierten Patientinnen der Gruppe A.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Cholecystektomie vor Jahren
1.	F.,T.	55	Cholelithiasis	2
2.	J.,M.	46	Cholelithiasis	11
3.	K.,L.	71	Cholelithiasis	11
4.	K.,L.	72	Cholelithiasis	18
5.	K.,O.	71	Cholelithiasis	2
6.	B.,E.	61	Solitärstein	2 Monate
7.	H.,G.	55	Cholelithiasis	3 Monate
8.	N.,U.	41	Cholelithiasis	2
9.	V.,M.	67	Cholelithiasis	10
10.	F.,E.	67	Cholelithiasis	8
11.	C.,H.	68	Cholelithiasis	16
12.	G.,E.	59	Cholelithiasis	5
13.	S.,M.	36	chronische Cholecystitis	9
14.	H.,E.	69	Cholelithiasis	3
15.	W.,H.	56	Solitärstein	13
16.	W.,E.	74	Cholelithiasis	3
17.	S.,G.	56	Cholelithiasis	3
18.	T.,C.	73	chronische Cholecystitis	12
19.	V.,S.	65	Cholelithiasis	6
20.	R.,L.	61	Cholelithiasis	7
21.	S.,H.	83	Cholelithiasis	8
22.	B.,M.	82	Cholelithiasis	11
23.	G.,F.	80	Cholelithiasis	17
24.	R.,E.	78	Cholelithiasis	43
25.	S.,H.	59	Solitärstein	13
26.	H.,H.	61	Cholelithiasis	17
27.	Z.,K.	80	Cholelithiasis	45

Tabelle 2 Übersicht über 27 cholecystektomierte Patientinnen der Gruppe B.

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1.	K.,M.	75	Diabetes mellitus
2.	H.,I.	63	Diabetes mellitus
3.	S.,M.	82	Herzinsuffizienz
4.	W.,M.	77	HWS-Syndrom
5.	L.,F.	68	Hypertonie
6.	W.,W.	81	Herzinsuffizienz
7.	H.,M.	59	chronische Hepatitis
8.	R.,E.	76	Cholecystopathie
9.	L.,E.	76	Hepatopathie
10.	N.,D.	87	Cholecystopathie
11.	K.,G.	54	Cholecystitis
12.	F.,W.	43	Pankreatitis
13.	E.,M.	78	Cholecystopathie
14.	L.,R.	30	unklares Abdomen
15.	I.,E.	73	Hepatopathie
16.	G.,A.	92	Choledocholithiasis
17.	P.,I.	63	Herzinsuffizienz
18.	B.,M.	73	Herzinsuffizienz
19.	B.,M.	60	Cholecystopathie
20.	R.,J.	26	Diarrhoen

Tabelle 3 Übersicht über die 20 nichtcholecystektomierten Patientinnen der Gruppe C.

2.2 Versuchsdurchführung und klinisch-chemische Untersuchungen

Unmittelbar vor sowie 4, 24, 48, 72 Stunden nach der Injektion wurden den nüchternen Patientinnen jeweils 20 ml Venenblut entnommen. Das nach Gerinnung und anschließender Zentrifugation der Blutproben gewonnene Serum wurde zu den im folgenden beschriebenen Untersuchungen verwendet. Haemolytisches Serum wurde verworfen.

2.2.1 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die Aktivität dieses Enzyms wurde im UV-Test bei einer Wellenlänge von 366 nm, einer Temperatur von 25°C und der Schichtdicke von 1 cm mit dem Zeiss-Spektral-photometer PMQ II gemessen.

Reagenzien (Test-Kombination TC-A-I der Firma Boehringer, Mannheim)

Lösung 1 0,1 M Phosphatpuffer, pH=7,4; 40 mM L-Aspartat

Lösung 2 12 mM NADH

Lösung 3 0,25 mg MDH/ml; 0,25 mg LDH/ml

Lösung 4 0,25 M KGS

Testansatz: 3,00 ml Lösung 1

0,05 ml Lösung 2

0,05 ml Lösung 3

0,50 ml Serum

Mischen, 5' bei 25°C im Wasserbad stehen lassen.

Start: 0,10 ml Lösung 4

Die Messung der Extinktionsänderung erfolgte gegen Luft über einen Zeitraum von 5 Min.. Die Enzymaktivität wird in Internationalen Milli-Einheiten (mU) pro ml Serum angegeben. Eine mU/ml ist diejenige Enzymmenge, die unter Standardbedingungen (25°C, Substratoptimum, optimaler pH) in 1 Minute 1 mMol Substrat umsetzt.

Berechnung: E/min . 2242 = mU/ml Serum.

2.2.2 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Messung und Berechnung wie bei 2.2.1; die Reagenzien entstammten der Test-Kombination TC-S von Boehringer, Mannheim.

Reagenzien:

Lösung 1 0,1 M Phosphatpuffer, pH = 7,4; 80 mM DL-Alanin

Lösung 2 12 mM NADH

Lösung 3 0,25 mg LDH/ml

Lösung 4 0,25 M KGS

<u>Testansatz:</u>	3,00 ml	Lösung 1
	0,05 ml	Lösung 2
	0,05 ml	Lösung 3
	0,50 ml	Serum

Mischen, 5' bei 25°C im Wasserbad stehen lassen.

Start: 0,10 ml Lösung 4

Berechnung: E/min . 2240 = mU/ml Serum.

2.2.5 Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Messbedingungen wie bei GOT und GPT.

Reagenzien: (Biochemica-Test-Combination: TC-J)

Lösung 1 50 mM Triäthanolaminpuffer, pH = 8,0; 4 mM
Äthylendiamintetraacetat

Lösung 2 3,2 M Ammoniumacetat

Lösung 3 12 mM NADH

Lösung 4 0,41 M KGS

Testansatz: 2,00 ml Lösung 1
1,00 ml Serum
0,10 ml Lösung 2
0,05 ml Lösung 3

Mischen, 20' bei 25°C stehen lassen, Messung E₁

10' bei 25°C stehen lassen, Messung E₂

Start: 0,05 ml Lösung 4, Messung E₃

Reaktionsablauf 10' bei 25°C stehen lassen, Messung E₄

Berechnung: $(E_1 - E_2) - (E_3 - E_4) \cdot 97 = \text{mU/ml Serum.}$

2.2.4 Gesamtbilirubin im Serum

Die quantitative Bilirubinbestimmung wurde im Azo-Farbstofftest durchgeführt.

Reagenzien: (Biochemica-Test-Combination TC-B I, Boehringer, Mannheim)

Lösung 1 29 mM Sulfanilsäure : 0,17 N HCl
Lösung 2 25 mM NaNO_2
Lösung 3 0,26 M Coffein; 0,52 N Natriumbenzoat
Lösung 4 0,93 M Tartrat; 1,9 N NaOH

Die Messungen erfolgten im Pl 4 -Photometer von Zeiss bei einer Wellenlänge von 560 - 600 nm mit dem Filter 578 in einer Glasküvette von 1 cm Schichtdicke bei Raumtemperatur gegen einen Leerwert.

<u>Testansatz:</u>	Leerwert	Probe
Lösung 1	0,25 ml	0,25 ml
Lösung 2	-----	1 Tropfen
Lösung 3	1,00 ml	1,00 ml
Serum	0,25 ml	0,25 ml

Mischen, 10' stehen lassen.

<u>Start:</u> Lösung 4	1,00 ml	1,00 ml
------------------------	---------	---------

Berechnung: $E \cdot 9,0 = \text{mg Gesamtbilirubin}/100 \text{ ml Serum}$

2.3 Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse

Der Vergleich der Gruppen erfolgte in multivariaten Varianz- und Kovarianzanalysen mit dem Programm MANOVA auf einer EDV-Anlage vom Typ 360/50.⁺ Hierbei wurden die Meßwerte zu den 4 Zeiten nach Bilivistangabe zwischen der Gruppen verglichen; und zwar wurde auf gleichen Kurvenverlauf der Gruppen geprüft. Da die Vorwerte das Niveau und den Verlauf der Zeitwirkungskurve beeinflussen können, wurde geprüft, ob sich ein solcher Zusammenhang statistisch sichern läßt. War dies der Fall, so wurde der Vorwert als Covariable in die Rechnung aufgenommen, d.h. die zeitlichen Verläufe der Meßwerte bei den einzelnen Patientinnen wurden auf einen mittleren Vorwert adjustiert.

Bei der Variablen GOT zeigte sich für die 4 Zeiten eine linksschiefe Verteilung der Restfehler (Differenzen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten). Da die gleiche Fehlerverteilung auch bei den Meßgrößen GPT und GLDH vorlag, wurde für die Berechnung der GOT-, GPT- und GLDH-Werte eine log-Normalverteilung angenommen. Die Auswertung erfolgte dann nach logarithmischer Transformation aller Werte. Die rücktransformierten Mittelwerte entsprechen somit dem jeweiligen g e o - m e t r i s c h e n Mittel. Die Bilirubinwerte brauchten nicht transformiert zu werden, da keine schiefe Verteilung vorlag; hier durften demgemäß a r i t h m e t i s c h e Gruppenmittel berechnet werden.

⁺ Herrn Dr. H. Wiemann, Sektion Biometrie und Statistik, Schering AG, Berlin, danke ich für die Unterstützung bei der elektronischen Datenverarbeitung.

Aus dem Gesagten ergeben sich bestimmte Konsequenzen für die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse: Eine vergleichende und auf der Basis *a r i t h m e t i - s c h e r* Mittelwerte beruhende graphische Darstellung der Zeitwirkungskurven der 3 Enzyme könnte zu einem völlig falschen "Eindruck" bezüglich etwaiger Unterschiede zwischen diesen Verlaufskurven führen. Es ist deshalb zweckmäßig, eine Darstellung der Kurven auf der Basis der *g e o m e t r i s c h e n* Mittel vorzunehmen.

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit ist durch die Verwendung der sogenannten *Z e n t r a l w e r t e* gegeben. Zur Ermittlung des *Z e n t r a l -* oder *M e d i a n w e r t e s* müssen die Meßwerte nach ihrer Größe rangiert und ausgezählt werden. Der *Z e n t r a l w e r t* ist dann derjenige Wert, der die Gesamtheit in 2 gleiche Hälften teilt, d.h. 50 % aller Werte liegen vor dem *M e d i a n* und 50 % dahinter.

Um die Unterschiede, die sich bei den genannten drei Darstellungsarten ergeben, klar zu zeigen, werden im experimentellen Teil für jede Variable diese Darstellungsformen untereinander gesetzt.

3. Ergebnisse

Aus Tabelle 4 kann entnommen werden, ob und in welchem Maße im Gruppenvergleich die nach Kontrastmittelgabe gemessenen Werte durch den Vorwert beeinflusst wurden. Das Ergebnis zeigt, daß dies mit Ausnahme der GLDH bei allen anderen Meßgrößen, nämlich GOT, GPT und Serum-Bilirubin, der Fall ist.

Für diese 3 Meßgrößen erfolgte demgemäß eine Adjustierung der geometrischen Gruppenmittel auf einen mittleren Vorwert.

Gruppenvergleich	GOT			GPT			GLDH			Bili		
	C/B	C/A	B/A	C/B	C/A	B/A	C/B	C/A	B/A	C/B	C/A	B/A
a) Vorwert (Kovariablen)	+	+	++	+	+	++	-	-	-	++	++	++
b) Gruppenvergleich	-	+	++	-	++	++	-	+	++	-	-	-

Tabelle 4

Prüfung der Beeinflussung der nachfolgenden Werte durch den Vorwert (Zeile a) und Ausfall des Gruppenvergleichs (Zeile b).

In der Tabelle sind die P-Werte folgendermaßen charakterisiert:

- P > 0,05 (nicht signifikant)

+ P < 0,05 (signifikant)

++ P < 0,01 (hochsignifikant)

Tabelle 4 zeigt zugleich das Ergebnis des durchgeführten Gruppenvergleichs. Es wird ersichtlich, daß bei den Patientinnen der Gruppe A (chloecystektomierte, 20 ml Bilivistan i.v.) die Meßgrößen GOT, GPT und GLDH signifikant niedriger liegen als bei den Patientinnen der Gruppen C und B, die die doppelte Menge Bilivistan erhalten hatten. Für die Meßgröße Bilirubin lassen sich dagegen keine gesicherten Unterschiede nachweisen. Die Probanden der Gruppe C und B (mit und ohne Gallenblase), die jeweils 40 ml Bilivistan erhalten hatten, zeigen bei allen Meßgrößen nur Unterschiede, die als zufallsbedingt anzusehen sind ($P > 0,05$).

In den Tabellen 5a - c sind die arithmetischen und geometrischen Mittelwerte sowie die Zentralwerte der einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeiten aufgeführt.

Hierzu gehören die Abbildungen 1 - 4, in denen die Werte graphisch dargestellt wurden.

Tabelle 5a Arithmetische Mittelwerte

Variable Gruppe	GOT			GPT			GLDH			Bili		
	C	B	A	C	B	A	C	B	A	C	B	A
Vorwert	17,8	11,7	11,5	14,6	10,2	9,9	1,3	1,3	1,0	0,2	0,5	0,8
4.Std.n.I.	25,7	26,3	16,9	17,5	18,6	15,2	3,4	3,5	2,1	0,6	0,6	0,7
24.Std.n.I.	40	56,8	16,1	26,3	37,7	14,5	6,2	6,8	1,8	0,5	0,5	0,7
48.Std.n.I.	71	100	13,3	70,5	93,9	13,2	7,7	21,3	1,3	0,6	0,4	0,6
72.Std.n.I.	31	39,4	11,7	47,5	55,3	11,6	4,3	8,5	1,0	0,6	0,4	0,6

Tabelle 5b Medianwerte

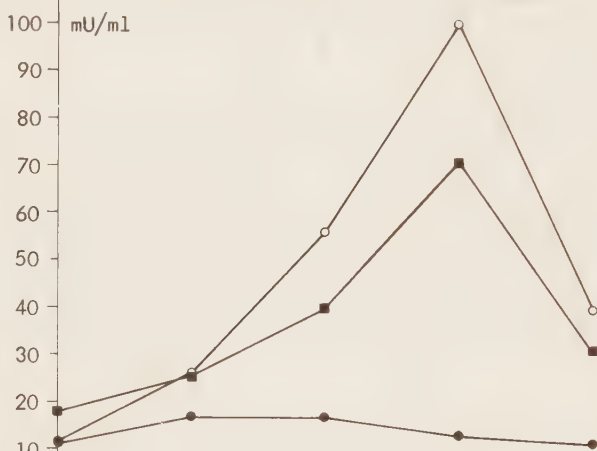
Variable Gruppe	GOT			GPT			GLDH		
	C	B	A	C	B	A	C	B	A
Vorwert	14,5	11	9	12	7	9	0,84	0,58	0,68
4.Std.n.I.	21	20	16	13,5	16	14	2,1	1,3	1,3
24.Std.n.I.	26,5	40	14	17	20	11	3,15	4,7	1,0
48.Std.n.I.	30	27	11	24	36	11	3,95	3,9	0,87
72.Std.n.I.	15	18	11	15,5	27	11	1,35	2,1	0,78

Tabelle 5c Auf den mittleren Vorwert adjustierte geometrische Gruppenmittel

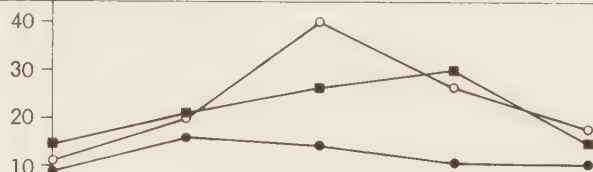
Variable Gruppe	GOT			GPT			GLDH			Bili		
	C	B	A	C	B	A	C	B	A	C	B	A
Vorwert		11,2			9,34			0,31			0,64	
4.Std.n.I.	18,7	21,5	15,9	11,1	15,4	14,6	2,27	1,79	1,42	0,67	0,66	0,64
24.Std.n.I.	17,9	34,6	14,3	13,6	25,9	12,2	2,95	3,87	1,23	0,57	0,60	0,62
48.Std.n.I.	26,0	40,1	12,1	29,2	37,5	11,2	2,96	4,96	0,95	0,62	0,51	0,53
72.Std.n.I.	15,7	23,4	10,7	21,0	26,6	10,1	1,92	2,38	0,82	0,61	0,49	0,55

GOT

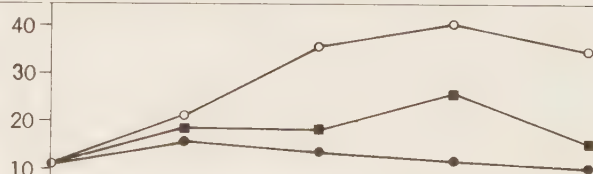
Arithmetische Mittelwerte



Zentralwerte



Auf den mittleren Vorwert
adjustierte geometrische Gruppenmittel



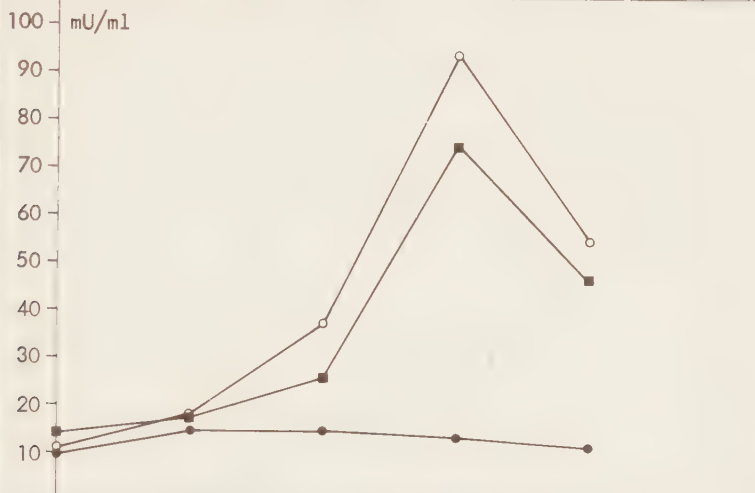
Vorwert 4 24 48 72 Std. nach Injekt.

- Patienten mit Gallenblase: 40 ml Bilivistan
- Patienten ohne Gallenblase: 40 ml Bilivistan
- Patienten ohne Gallenblase: 20 ml Bilivistan

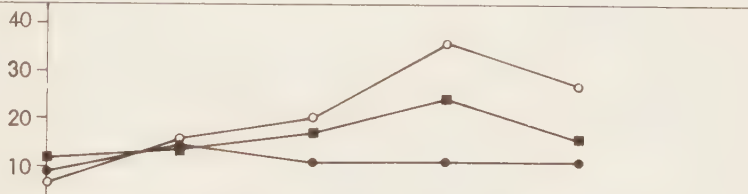
GPT

Arithmetische Mittelwerte

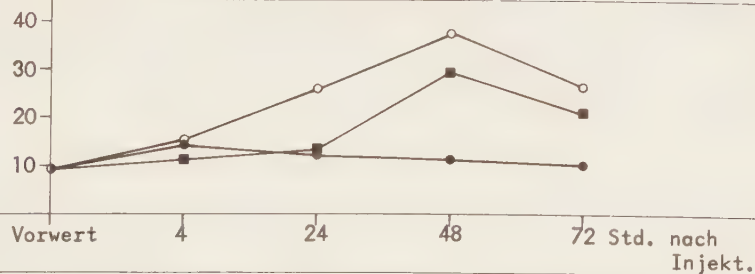
mU/ml



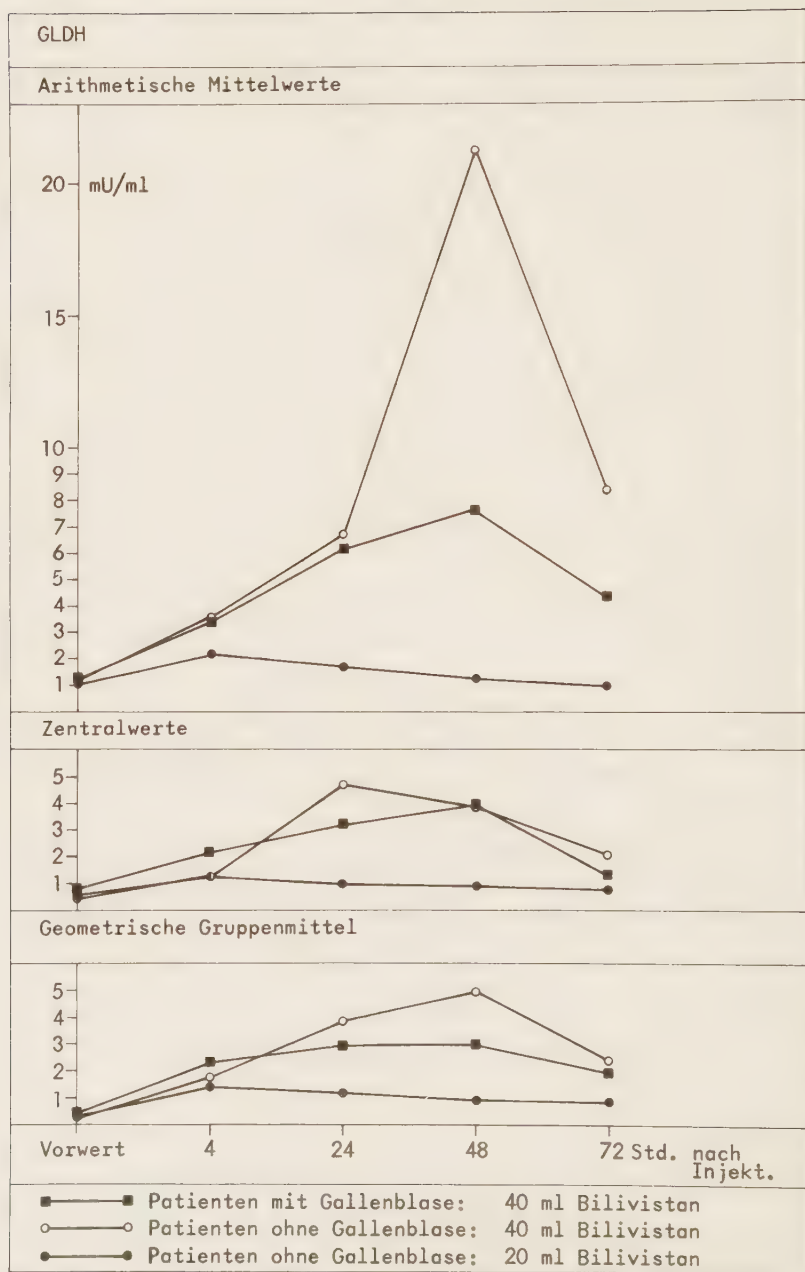
Zentralwerte

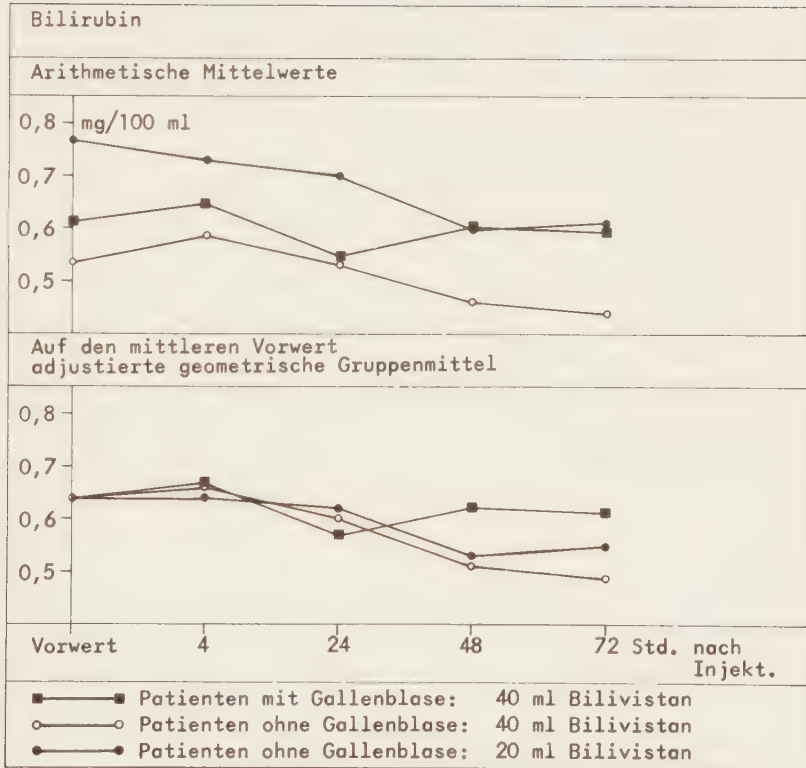


Auf den mittleren Vorwert
adjustierte geometrische Gruppenmittel



- — ■ Patienten mit Gallenblase: 40 ml Bilivistan
- — ○ Patienten ohne Gallenblase: 40 ml Bilivistan
- — ● Patienten ohne Gallenblase: 20 ml Bilivistan





Aus den Graphiken geht hervor, daß die Darstellung der a r i t h m e t i s c h e n Mittelwerte gegenüber den Darstellungen der g e o m e t r i s c h e n Mittelwerte sowie der Z e n t r a l - w e r t e stets zu große Differenzen zwischen den Gruppen vortäuscht.

4. Diskussion

Röntgenkontrastmittel gehören in der Klinik zu den am meisten verwendeten Diagnostica. Bei ihrer Entwicklung, die vom Natriumjodid (1918) über das Thorotrast zu den heute üblichen Trijodbenzoesäurederivaten führte, ging man von folgenden Zielvorstellungen aus:

- a) Die Verbindungen sollten eine möglichst hohe Strahlenabsorption haben und dadurch eine hohe Kontrastdichte im Röntgenbild geben;
- b) sie sollten passager zur organspezifischen Anreicherung führen bzw. für die Darstellung praeformierter Hohlräume verwendbar sein;
- c) sie sollten möglichst rasch und vollständig ausgeschieden werden und
- d) sie sollten pharmakodynamisch inert sein, d.h. eine hervorragende lokale und allgemeine Verträglichkeit besitzen.

Tierexperimentell zeichnen sich praktisch alle heute klinisch gebräuchlichen Kontrastmittel durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus und erfüllen auch - beim Menschen angewendet - die drei erstgenannten Kriterien.

Vor allem nach intravasaler Anwendung treten jedoch immer noch z.T. schwerwiegende cardiovasculäre, zentralnervöse, renale Symptome, allergische Nebenerscheinungen (27) und sehr vereinzelt sogar Todesfälle auf. Die Ursachen dieser Zwischenfälle, die sich auch durch eine Vortestung nicht ausschließen lassen (6, 24, 35, 36, 15), sind weitgehend ungeklärt. Diskutiert werden allergische und/oder toxische

Reaktionen. Ein toxischer Wirkungsmechanismus ist im Grunde genommen am wenigsten plausibel, da sich keinerlei quantitative Beziehungen zwischen der im Tierversuch ermittelten toxischen Dosis und den Kontrastmittelmengen aufstellen lassen, die beim Menschen zu derartigen Erscheinungen führen. So sind z.B. selbst nach Testinjektionen von 1 - 2 ml Kontrastmittel bereits schwerste und letal endende Allgemeinreaktionen beschrieben worden (4, 10, 29, 31, 39). Möglicherweise handelt es sich um eine echte "Arzneimittel"-Idiosynkrasie, jedoch konnte bisher kein überzeugender Nachweis von echten Antikörpern geführt werden. Deshalb wird auch die von LETTERER beschriebene "dysregulative Allergie" diskutiert, für die eine Antikörperbildung nicht obligatorisch ist, d.h. bei der von vornherein eine Überempfindlichkeit ohne Sensibilisierung besteht. Schließlich kommt als auslösende Ursache auch die Freisetzung von HLS (Histamin Like Substances) in Frage.

Die hier zunächst erwähnten schwerwiegenden, wenn auch seltenen Zwischenfälle sind nicht vorhersehbar und können deshalb auch nicht durch geeignete, vorangehende Maßnahmen verhindert werden. Anders sieht es jedoch aus, wenn man sich der spezifischen Organtoxizität zuwendet. Darunter sollen diejenigen unerwünschten Wirkungen verstanden werden, die ein Kontrastmittel - aufgrund seiner Ausscheidungskinetik über ein bestimmtes Organ - gerade auf dieses Organ ausübt.

Art und Ausmaß von Nebenwirkungen können von der chemischen Struktur des Kontrastmittels, seiner Pharmakokinetik und der applizierten Dosis abhängig sein. So werden z.B. bei der Überwiegenden Ausscheidung der Gallenkontrastmittel über die Leber vor allem Untersuchungen zur eventuellen Lebertoxizität stets angezeigt sein.

In der einschlägigen Literatur finden sich dazu verschiedene Hinweise. So ist bekannt, daß die Bromsulphaleinprobe 12 - 18 Stunden nach Gabe von Gallenkontrastmitteln eine signifikante Retention zeigt (5, 15). Hier handelt es sich jedoch nicht um eine durch das Kontrastmittel bedingte Leberparenchymschädigung; vielmehr muß man eine kompetetive Ausscheidungshemmung ^{un)} verschiedener halogenisierter Substanzen zugunsten des Broms annehmen.

Wesentliche Hinweise für eine mögliche Leberparenchym-schädigung bieten dann schon die Aktivitätssteigerungen verschiedener Serumenzyme, die einige Autoren nach Kontrastmittelgabe beobachtet und beschrieben haben (1, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 26, 40, 41) sowie der ebenfalls beobachtete Anstieg des Serumbilirubins (11, 21). Während GOMBERT und HÜTZL (11) nur eine flüchtige, nicht signifikante Aktivitätssteigerung der Serumenzyme GOT, GPT, GLDH nach Gabe der empfohlenen Dosis eines intravenösen Gallenkontrastmittels fanden (Bilivistan und Biligrafin forte), sahen HERMS, WITT, HEMSENDORF (13), FROMMHOLD und GUTSCHE (8), MEYER-BURG und KATER (21), ZASTROW, ARENDT und HÜTTER (40) bei der Infusionscholegraphie, bei der größere Kontrastmittelmengen appliziert wurden, bei einem Teil der Patienten eindeutige Aktivitätsanstiege in den pathologischen Bereich. Eigene Beobachtungen schienen ferner darauf hinzudeuten, daß cholecystektomierte Patientinnen eher als nichtcholecystektomierte mit stärkeren Anstiegen der Serumaktivitäten auf die Gabe von intravenösen Gallenkontrastmitteln reagieren. Das gab Veranlassung zu der vorliegenden Arbeit, wobei gleichzeitig der Frage der Dosisabhängigkeit etwaiger Veränderungen klinisch-chemischer Parameter nachgegangen werden sollte.

Die Auswertung der hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse hat zunächst zweierlei erbracht:

1. Nach Gabe des Kontrastmittels Bilivistan^R kam es bei der doppelten Dosis zu signifikanten bis hochsignifikanten Aktivitätsanstiegen von GOT, GPT und GLDH im Serum, die z.T. länger als 72 Stunden nach der Injektion nachweisbar blieben;
2. lagen die Werte bei den cholecystektomierten Patientinnen höher als bei den nichtcholecystektomierten;
3. der Serumbilirubinspiegel zeigte keine eindeutigen Fluktuationen.

Zunächst stellt sich die Frage, wodurch die Aktivitätszunahme dieser Serumenzyme überhaupt zu erklären ist. Setzt man voraus, daß es sich um eine verstärkte Einschwemmung der entsprechenden Leberzellenenzyme in das Blut handelt, so ergibt sich als nächste Frage: Liegt dieser Einschwemmung eine durch das Kontrastmittel bedingte "Permeabilitätsstörung" der Leberzellen zugrunde oder handelt es sich um die Folge von Nekrosen einzelner Zellen?

Einige Autoren (9, 12) führen den Aktivitätsanstieg auf eine passagere Permeabilitätsstörung der Leberzellmembranen zurück, deren Ursache in einer Hemmung derjenigen energieliefernden Prozesse durch das Kontrastmittel liegen soll, die für die Aufrechterhaltung einer "normalen" Zellpermeabilität verantwortlich sind. Hierfür konnten freilich noch keine experimentellen Beweise erbracht werden.

So sah z.B. LÜDERS (22) 24 Stunden nach Injektion unterschiedlich hoher Konzentrationen von Bilivistan bei Ratten keinerlei licht- oder elektronenmikroskopische Veränderungen der Leberstruktur.

Dagegen konnten ZASTROW et al (40) bei 50 Patienten, denen steigende Dosen des Cholegraphicums Adipiodone infundiert wurden, 24 Stunden p.i. im Leberpunktat eindeutig Zellnekrosen nachweisen. Obwohl es sich hierbei um ein anderes Kontrastmittel handelte, muß aufgrund der geringfügigen Strukturunterschiede mit erheblicher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß prinzipiell jedes moderne Gallenkontrastmittel, also auch Bilivistan, bei Überdosierung Leberzellnekrosen hervorrufen kann. Der Aktivitätsanstieg der Serumenzyme GOT, GPT und GLDH wird dadurch wesentlich plausibler als bei der Annahme einer "Permeabilitätsstörung", zumal bei dem hohen Konzentrationsgefälle dieser Enzyme zwischen Zellen und Serum der Untergang weniger Zellen genügt, um einen meßbaren Aktivitätsanstieg der Enzyme im Serum hervorzurufen.

Der statistische Vergleich der Meßwerte zwischen der cholecystektomierten und der nichtcholecystektomierten Gruppe hat ergeben, daß der höhere Aktivitätsanstieg der Serumenzyme bei der erstgenannten Gruppe nicht zu sichern ist, zunächst also als zufällig angesehen werden muß. Diese Tatsache könnte allerdings auch auf einem zu kleinen Umfang der Vergleichskollektive beruhen, d.h. möglicherweise werden die beobachteten Differenzen bei Erhöhung der Fallzahl doch signifikant. Läßt man deshalb einmal die statistische Signifikanz außer acht und versucht man, die biologische Relevanz dieses Unterschiedes zu deuten, so bieten sich dafür mehrere Möglichkeiten. Unter strenger Betonung der Tatsache,

daß die folgenden Deutungen naturgemäß spekulativ sind, könnte der Unterschied zwischen den cholecystektomierten und nichtcholecystektomierten Patientinnen bezüglich der Serumenzymaktivitäten folgendermaßen erklärt werden: Bei fehlender Gallenblase könnte es einerseits als Folge des vergleichsweise erhöhten Kontrastmittelabflusses (mg/min) andererseits durch die vom Kontrastmittel selbst hervorgerufene Cholerese (18, 20) zu einem relativ größeren Flüssigkeitsvolumen und damit zu einem stärkeren Druckanstieg im Ductus choledochus kommen. Es ist auch denkbar, daß der Tonus des Sphincter ODDI durch die höhere lokale Kontrastmittelkonzentration selbst verstärkt wird. Der Druckanstieg wiederum bewirkt einen Stau bzw. Reflux des Kontrastmittels in Richtung Leber.

Ein Reflux durch erhöhten Sphinctertonus (3) bedingt eine erschwerte Ultrafiltration des Kontrastmittels in die Gallenkanälchen (33) - damit möglicherweise eine stärkere Belastung der Leberzellen - und ferner eine gesteigerte Rückresorption in das Blut, die dann eine vermehrte Ausscheidung des Kontrastmittels über die Niere zur Folge hat. So geht z.B. aus den Untersuchungen verschiedener Autoren (1, 8, 13) hervor, daß nach Kontrastmittelinfusionen mit erhöhten Dosen eine erhöhte Eliminierung über die Nieren erfolgt (Heterotopie). In diesem Zusammenhang wäre also zu prüfen, ob bei Heterotopie ein stärkerer Aktivitätsanstieg der Serumenzyme als Ausdruck der erhöhten Leberbelastung nachgewiesen werden kann. Bei den für diese Arbeit untersuchten Patientinnen ließ sich zweimal eine ausgeprägte Heterotopie nachweisen. In beiden Fällen lagen die Aktivitätsanstiege der Serumenzyme über den Durchschnittswerten des Restkollektivs, wobei die Patientin mit den

Wurden überhaupt gemessenen Aktivitätsanstiegen gleichzeitig die stärkste Heterotopie zeigte: Dabei handelt es sich um Frau E.B. (Fall Nr.6 der Tabelle 2). Nach 40 ml Bilivistan wurden bei dieser Patientin innerhalb von 24 - 48 Stunden nach der Kontrastmittelinjektion bei der GOT Höchstwerte von 112 - 506 IE, bei der GPT von 95 - 673 IE, bei der GLDH von 11,2 - 38,8 IE erreicht. Die histologische Untersuchung eines zwei Monate vorher bei der Cholecystektomie gewonnenen Leberstanzzyllinders hatte außer einer geringen Sternzellverfettung keinen pathologischen Befund ergeben. Eine Normalisierung der Serumenzymaktivitäten trat erst nach vierwöchiger stationärer Behandlung ein.

HERMS, WITT und HEMSENDORF (13) fanden bei Patienten mit erhöhter Kontrastmittelausscheidung über die Nieren ebenfalls einen besonders hohen Aktivitätsanstieg der Serumenzyme. Die Autoren untersuchten mit Hilfe von radioaktiv markiertem Bilivistan^H bei 11 cholecystektomierten Patienten die Art und Höhe der Ausscheidung des Kontrastmittels und bestimmten gleichzeitig die Aktivitäten von GOT und GPT. In ihrem Krankengut von 11 Patienten befanden sich 5, bei denen die Ausscheidung über die Nieren mit bis zu 25 % relativ niedrig war und 6 Patienten mit einer ausgesprochenen Heterotopie, d.h. einer Ausscheidung über die Nieren von 40 - 80 %. Vergleicht man jetzt das Verhalten der Serumenzyme in den beiden Gruppen mit niedriger und hoher Nierenausscheidung, so läßt sich folgendes feststellen: Bei der Gruppe mit der relativ niedrigen Ausscheidung durch die Nieren steigen die Meßwerte von GOT und GPT am ersten Tag nach der Infusion mit rund 100 % gegenüber dem Ausgangswert vor der Kontrastmittelinfusion. In der Gruppe mit der

relativ hohen Nierenausscheidung steigt die GOT-Aktivität ebenfalls um 100 %, die der GPT jedoch um nahezu 140 %. Da die GPT das relativ leberspezifischere Enzym ist, könnte ihr deutlich höherer Anstieg im Serum bei den Patienten mit hoher Nierenausscheidung die oben angegebene Hypothese unterstützen.

Die Untersuchung des Bilirubinspiegels im Serum zeigte Schwankungen im Normbereich, wobei eher eine abfallende Tendenz der Werte zu erkennen war (9). Bilirubin wird im Blut mit dem Plasmaalbumin transportiert. Bezüglich der fallenden Tendenz des Bilirubinspiegels ließe sich wieder nur spekulieren, daß möglicherweise eine Konkurrenz zwischen dem Kontrastmittel - das ebenfalls in Albuminbindung transportiert wird - und dem Bilirubin um das Transporteiweiß besteht, die zugunsten des Kontrastmittels ausfällt (SIEGENTHALER, S.685) (34, 38). Eine Senkung des Bilirubinspiegels im Serum während der Kontrastmittelanflutung könnte jedoch auch durch eine Hemmung der Bilirubinexkretion aus den Leberzellen erklärt werden.

Mit den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß - in Abhängigkeit von der applizierten Dosis - durch die Injektion von Bilivistan Aktivitätssteigerungen von Serumenzymen induziert werden. Diese müssen als Zeichen einer passageren Störung der Leberzellfunktion angesehen werden, wobei sich z.Z. nicht ausschließen läßt, daß sie Folge von Einzelzellnekrosen sind. Obwohl sich der Unterschied im Aktivitätsanstieg zwischen Cholecystektomierten und Nichtcholecystektomierten statistisch noch nicht sichern ließ, muß doch auf diesen Befund besonders hingewiesen werden. Die Indikation zur Anwendung einer größeren bzw. sogar der doppelten Dosis dieses Kontrastmittels (und vermutlich jedes Cholegraphicums) in Form der Einzelinjektion

sollte deshalb bei Cholecystektomierten besonders streng gestellt werden. Zwar hat sich die Infusionscholegraphie mit relativ großen Kontrastmittelmengen klinisch bewährt (26); hier fehlen jedoch noch Vergleichsuntersuchungen an Patienten mit und ohne Gallenblase. Außerdem besteht bei der Infusionscholegraphie im Vergleich zu Einzelinjektionen eine günstigere Dosis-Zeit-Relation, wodurch der biliäre Ausscheidungsmechanismus möglicherweise weniger belastet wird. Die alleinige Dosiserhöhung eines Kontrastmittels ist in den meisten Fällen jedoch sicherlich unnötig, da - wie HERMS et al (13) zeigen konnten - dadurch keine erhöhte Leberausscheidung und verbesserte Röntgendarstellung der Gallenwege bewirkt wird.

5. Zusammenfassung

1. Ein Kollektiv von 74 cholecystektomierten und nicht-cholecystektomierten Patientinnen, dem die einfache (20 ml) und die doppelte Menge (40 ml) Bilivistan^R intravenös injiziert wurde, wurde in folgende drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe A: 27 cholecystektomierte Patientinnen
20 ml Bilivistan

Gruppe B: 27 cholecystektomierte Patientinnen
40 ml Bilivistan

Gruppe C: 20 nichtcholecystektomierte Patientinnen
40 ml Bilivistan
2. Bei allen Probanden wurden die Aktivitäten von GOT, GPT, GLDH sowie die Konzentration des Gesamtbilirubins im Serum unmittelbar vor sowie 4, 24, 48 und 72 Stunden nach der Injektion des Kontrastmittels gemessen.
3. Folgende Befunde wurden erhoben:
 - 3.1 Die einfache Dosis führte zu keinen Veränderungen der Meßwerte.
 - 3.2 Die doppelte Kontrastmitteldosis bewirkte einen signifikanten Aktivitätsanstieg der Serumenzyme; der Bilirubinspiegel blieb unbeeinflusst.
 - 3.3 Die doppelte Kontrastmittelmenge führte bei cholecystektomierten Patientinnen zu einem höheren Anstieg der Serumaktivitäten als bei den nichtcholecystektomierten. Obwohl sich dieser Unterschied statistisch nicht sichern ließ, ist anzuraten, die Indikation zur Anwendung der doppelten Kontrastmitteldosis bei Cholecystektomierten besonders streng zu stellen.

- 3.4 Die möglichen Ursachen für die beobachteten Aktivitätsanstiege von leberspezifischen Serum-enzymen nach der Applikation von Bilivistan^R wurden im Zusammenhang mit der einschlägigen Literatur diskutiert.

Literaturverzeichnis

1. ACKERMANN, L., I. KALITZSCH und R. KELLER
"Bringt die Infusions-Cholangiographie Vorteile gegenüber den konventionellen Untersuchungsmethoden?"
Radiologe 8, 260 (1968)
2. ASADA, M., J.T. GALAMBOS, R.C. SCHLAUT und W.J. RAWLS
Amer.J.dig.Dis. 8, 639 (1963)
3. BOULTER, P.S.
"The effects of analgesics and antispasmodics on flow through the human common bile duct"
Guy's Hosp. Rep. 110, 246 (1961)
4. DOLAN, L.P.
"Allergic death due to intravenous use of diodrast"
J. Amer. med. Ass. 114, 138 (1940)
5. DUBACH, U.C.
"Erhöhte Bromsulphaleinretention nach Cholecystographie"
Schweiz. med. Wschr. 92, 393 (1962)
6. DU MESNIL DE ROCHEMONT und H.St. STENDER
"Zur Frage der Vorstestung bei intravenöser Kontrastmittelanwendung"
Radiologe 5, 156 (1965)
7. FRANK, A. und G. ZINNER
"Zur Problematik der Infusionscholecystangiographie"
Fortschr. Röntgenstr. 107, 669 (1967)
8. FROMMHOLD, W. und H. GUTSCHE
"Enzymuntersuchungen nach Infusion jodhaltiger Kontrastmittel"
Fortschr. Röntgenstr. 107, 60 (1967)
9. FROMMHOLD, W.
"Enzymuntersuchungen nach Infusionscholegraphie bei Kranken mit Leberschaden"
Dtsch. med. Wschr. 95, 1911 (1970)
10. FROMMHOLD, W. und H. BRABAND
"Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen mit Biligrafin und ihre Behandlung"
Fortschr. Röntgenstr. 92, 47 (1960)

11. GOMBERT, H.J. und H.A. HÜTZL
"Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung
von Gallenkontrastmitteln"
Fortschr. Röntgenstr. 105, 727 (1966)
12. GRENZMANN, M., L. BELTZ, W. SCHMIDTMANN und M. THELEN
"Die Leberfunktion unter dem Einfluss hoher hepato-
troper Kontrastmittelkonzentrationen"
Dtsch. Med. Wschr. 95, 15 (1970)
13. HERMS, H.J., H. WITT und K. HEMSENDORF
"Die Infusions-Cholegraphie, Pharmakokinetik und Klinik"
Fortschr. Röntgenstr. 111, 221 (1969)
14. HERMS, H.J.
"Gallen-Kontrastmittel : Zur Pharmakologie und
Toxikologie"
Med. Mitteilungen 30, 2 (1969)
15. HERMS, H.J. in : KUEMMERLE (19), S. 195
16. KERP, L., H. KASEMIR, D. AUST, H. ZAHRADNIK, P. LEU
und H. WEISSEDER
"Intrakutane Vortestung und gezielte Prophylaxe der
Nebenwirkungen von intravenös angewendeten Röntgen-
kontrastmitteln"
Dtsch. Med. Wschr. 95, 197 (1970)
17. KLEMM, C. und W. DIHLMANN
"Über objektivierbare kardiotoxische Sofortreaktionen
nach intravenöser Kontrastmittelinjektion"
Fortschr. Röntgenstr. 106, 871 (1967)
18. KRAMER, M.
"Zur Pharmakologie von Kontrastmitteln für die intra-
venöse Cholangiographie"
Arzneim.-Forsch. 14, 451 (1964)
19. KUEMMERLE, H.P., E.R. GARRETT und K.H. SPITZY
"Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie"
Urban & Schwarzenberg, München 1971
20. LANGECKER, H., A. HAWARDT, K.-H. KOLB und M. KRAMER
"Diglycolsäure - di- (3-carboxy-2,4,6-trijodanilid)
(Joglycamid) ein Kontrastmittel für intravenöse
Cholangiographie"
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 247, 493 (1964)

21. LÖHR, E., H.-B. MAKOSKI und W. HOFFMANN
"Beiträge zur Infusionscholecystographie"
Kritische Stellungnahme zur Röntgendiagnostik
und zu Laborbefunden
Med. Welt 22, 875 (1971)
22. LÜDERS, C.J.
Persönl. Mitteilung 1969
23. MAURER, H.J.
"Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittel-
Zwischenfällen"
Fortschr. Röntgenstr. 92, 60 (1960)
24. MAURER, H.J., R. DOEPFNER, W.M. BARTSCH,
W. VAHLENSIECK und E. VLEUGELS
"Zur Frage der Vortestung bei Kontrastmittel-
untersuchungen"
Radiologie 5, 157 (1965)
25. MEYER-BURG, J. und F. KATER
"Zur Bedeutung der Serumtransaminasen nach Applika-
tion trijodierter, lebergängiger Röntgenkontrastmittel"
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1444 (1970)
26. MEYER-BURG, J. und U. WILHELM
"Zur Infusions-Cholecystographie"
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1793 (1969)
27. OESER, H. und V. TAENZER
"Zwischenfälle und Wert der Vorproben bei
Kontrastmitteluntersuchungen"
Radiologie 5, 167 (1965)
28. OLSSON, O.
"Die Kontrastmittel im klinischen Gebrauch"
Aus: DIETHELM, L. u.a. : Handbuch der
Medizinischen Radiologie III, 583
Allg. Röntgendiagnostische Methodik (1967)
29. OLSSON, O. in : ALKEN, C.E, V.W. DIX,
H.M. WEYRAUCH und E. WILDBOLZ
(Hrsg.) Handbuch der Urologie Bd. V,1
(Berlin-Göttingen-Heidelberg - 1962)
30. OTTENBERG, R. and R. SPIEGEL
"The present status of non obstructive jaundice
due to infections and chemical agents
Medicine 22, 27 (1943)

31. PAYNE, W.W., W.H. MORSE and S.L. RAINES
"A fatal reaction following injection of urographic medium: a case report"
J. Urol. (Baltimore) 76, 661 (1956)
32. PORSTMANN, W.
"Zur Toxizität moderner Röntgenkontrastmittel"
Radiologia diagnostica 4, 395 (1963)
33. SANDSTRÖM, B. und B. SJÖLUND
"Untersuchungen zur Morphologie der Gallensekretion mit Hilfe einer Röntgenkontrastpräparation"
Cytobiologie 3, 381 (1971)
34. SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 685 1970
35. STOLZE, TH.
"Zum Problem der Kontrastmittelreaktionen und zur Frage der Vortestung"
Radiologe 5, 164 (1965)
36. STUART, C.
"Die Fragwürdigkeit der sogenannten Verträglichkeitstests vor der Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel"
Radiologe 5, 171 (1965)
37. UHLENBRUCK, P.
Referat im Teil "Aussprache"
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 60, 688 (1954)
38. WITH, T.K.
"Bile pigments"
Academic Press, New York 1968
39. WYSTRACH, C. : zit. nach Stolze (35)
40. ZASTROW, R., R. ARENDT und H-J. HÜTTER
"Enzymuntersuchungen und klinische Beobachtungen nach Infusions-Cholangiographie"
Dtsch. Z. Verdau.u.Stoffwechselkr. 28, 37 (1968)
41. ZASTROW, R., R. ARENDT, K. DIWOK und P. NOWOTNY
"Zur Frage der Leberparenchymschädigung durch Infusion hepatotroper Kontrastmittel"
Dtsch.Z. Verdau.u. Stoffwechselkr. 29,291 (1969)

L e b e n s l a u f

Am 15.12.1935 wurde ich als Tochter des Molkereifachmanns Fritz Krüger und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Obeck, in Bernburg an der Saale geboren.

In meiner Heimatstadt besuchte ich von 1942-1950 die sogenannte Grundschule, von 1950-1954 die Oberschule, die ich mit Abschluß der Reifeprüfung verließ.

Nach Ablehnung meiner Bewerbung zum Medizinstudium an der Universität in Halle/Saale arbeitete ich im Labor und Röntgen des Kreiskrankenhauses Bernburg als Vorpraktikantin für med.-technische Assistentinnen. Dieser Tätigkeit schloß sich 1 Semester Ausbildung an einer Fachschule in Halle/Saale an.

Aufgrund einer 2. Ablehnung zum Medizinstudium im Jahre 1955 siedelte ich nach Westberlin um und begann nach abgelegter "Zusatzprüfung für Ostabiturienten" im Wintersemester 1955 das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. An der gleichen Universität bestand ich 1958 die vorärztliche Prüfung, 1961 das Staatsexamen.

Nach 2 jähriger Medizinalassistentenzeit wurde ich am 1.1. 1964 als Assistenzärztin im Krankenhaus Wilmersdorf/Innere Abteilung eingestellt, wo ich mit einer Unterbrechung von 6 Monaten heute als Oberärztin tätig bin.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine Beratung während der Durchführung der Untersuchungen herzlich zu danken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. H.A. Hötzl, Chefarzt des Städtischen Krankenhauses Wilmersdorf, für die in seinem Hause durchgeführten Untersuchungen.

